

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. H. von Meyenburg
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. H. U. Zollinger

Ergebnisse bei der homologen Implantation foetaler Mägen bei weißen Mäusen

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

Karl Zimmermann

von Zürich und Vitznau (Kt. Luzern)

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. H. von Meyenburg



ZÜRICH 1952
DISSERTATIONSDRUCKEREI LEEMANN AG.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507222_0072

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. H. von Meyenburg
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. H. U. Zollinger

Ergebnisse bei der homologen Implantation foetaler Mägen bei weißen Mäusen

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

Karl Zimmermann

von Zürich und Vitznau (Kt. Luzern)

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. H. von Meyenburg



ZÜRICH 1952
DISSERTATIONS-DRUCKEREI LEEMANN AG.



I. Einleitung

In der experimentellen Krebsforschung haben sich in den letzten Jahren besonders amerikanische Forscher erneut mit dem Problem des Verhaltens implantierten foetalen Gewebes unter dem Einfluß carcinogener Substanzen befaßt. *Rous* und *Smith* [1, 2] haben in einer ersten Arbeit das Verhalten von foetaler Mäuseepidermis unter dem Einfluß von Methylcholanthren beschrieben. *Greene* [3] und später *Smith* [4] führten Versuche mit foetalen Mäusemägen durch. In der Absicht, diese Versuche später mit embryonalen Mäusemägen und Benzpyren zu wiederholen, wurden die vorliegenden Untersuchungen angestellt, um abzuklären, was zu erwarten ist, wenn foetale Mäusemägen ohne Zusatz einer carcinogenen Substanz bei ausgewachsenen Mäusen implantiert werden.

II. Literatur

Unter dem Einfluß der Cohnheimschen Theorie der Entstehung der Geschwülste aus versprengten Ablagerungen embryonalen Gewebes wurde schon gegen Ende des letzten Jahrhunderts embryonales Gewebe implantiert und auf diese Weise versucht, experimentell Tumoren zu erzeugen. Es liegen aus jener Zeit Arbeiten von *Zahn* [5] und *Leopold* [6] vor, welche die Ergebnisse bei der Implantation von Knochen- und Knorpelgewebe foetaler Herkunft beschreiben.

Diese beiden Arbeiten sind nur Vorläufer einer ziemlich zahlreichen Folge von Publikationen über das Verhalten von implantiertem embryonalem Gewebe und Tumorbildungen, wobei dieses Thema vorerst im ersten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts viele Bearbeiter gefunden hat. Als Ausgangsmaterial wurde zum Teil einfach Embryonalbrei verwendet (*Bogoljuboff* und *Owtschinnikow* [7], *Wilms* [8], *von Tierenhausen* [9]), zum Teil wurden auch einzelne Organe implantiert (*Traina* [10], *Del Conte* [11]). Die Ergeb-

nisse sind vor allem in den Arbeiten von *Birch-Hirschfeld* und *Garten* [12] und von *Tierenhausen* [9] zusammengestellt und kritisch ausgewertet.

Die Arbeiten zweier Forscher beschränken sich nicht nur auf diese Zeitspanne, sie wurden auch später noch weitergeführt: Sowohl *Askanazy* [13, 14, 15, 16, 17] als auch *Petrow* [18, 19], letzterer später zusammen mit *Krotkina* [20, 21, 22], haben in ausgedehnten Versuchsreihen vorerst embryonales Material allein, später mit Zusätzen von carcinogenen Substanzen wie Arsen, Äther, Chloräthyl und Indol implantiert und über die Ergebnisse eingehend und kritisch berichtet. Unter dem Einfluß dieser Arbeiten wurden zwischen 1920 und 1930 noch einmal mehrere Versuchsergebnisse mitgeteilt, welche teilweise sarkomartige Bildungen nach Implantierung von reinem foetalem Gewebe beschreiben (*Stubiszewski* [23], *Wereschinski* [24], von *Meyenburg* [25]), während *Bisceglie* [26] dem foetalen Gewebe Tumorfiltrat aus Mäusecarcinomen als carcinogene Substanz beimischte.

Die Ergebnisse, welche sich aus den vorstehend zitierten Arbeiten ergeben, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Foetales Gewebe läßt sich homolog bei ausgewachsenen Tieren implantieren, wobei der Haftungserfolg vom Alter der Foeten, der Art des implantierten Gewebes und dem Ort der Implantation abhängig ist. Diese Ergebnisse stehen mit denjenigen der allgemeinen Forschung über Transplantation und Implantation (*Goldzieher* und *Makai* [27], *Tendeloo* [28], *Aschoff* [29] und *Kasner* [30]) in Einklang. In einer ersten Phase nach der Implantation erfolgt, sofern das Material haftet, kräftiges Wachstum. Eine zweite Phase ist durch Wachstumsstillstand gekennzeichnet, dieser endet entweder mit der großemäßig unveränderten Persistenz des Implantates oder mit regressiven Veränderungen desselben. Dieser Wachstumsstillstand ist die wichtigste Erscheinung, welche gegen die Tumornatur der erzeugten Gebilde spricht. Was das Wachstum der foetalen Teile steuert, welche aus ihrem angestammten Organismus losgelöst und in bezug auf Ernährung und hormonale Beeinflussung einem ausgewachsenen Organismus unterstellt werden, ist ungeklärt. Maligne Tumoren sind ohne Zusatz von carcinogenen Substanzen nie sicher nachgewiesen worden; wo solche beschrieben werden, scheint es

sich eher um Fehldeutungen zu handeln, oder dann traten Malignome im reaktiven Gewebe des Wirtsorganismus auf. Die Beurteilung der Ergebnisse wird ferner noch durch folgende Faktoren erschwert: In einer Vielzahl der Fälle stammt das implantierte Material weder von Einzelorganen, geschweige denn ist es histologisch einheitlich. Ferner tritt bei der erfolgreichen Haftung des Implantates in der Randzone immer ein Abbau des Transplantates mit Ersatz durch wirteigenes Gewebe auf, wodurch eine scharfe Abgrenzung der Gewebe verunmöglicht wird.

Um eindeutigere Ergebnisse zu erhalten, haben die bereits in der Einleitung erwähnten Forscher *Rous* und *Smith* die Arbeitsmethodik ausgebaut [1, 2]. Sie setzten sich zum Ziel, die Einwirkung carcinogener Substanzen auf histologisch möglichst einheitliche foetale Gewebe zu untersuchen und durch eine geeignete Versuchsanlage die Einwirkung des verwendeten Methylcholanthrens auf das Gewebe des Wirtsorganismus nach Möglichkeit zu verhüten. Sie verwendeten Epidermisstücke, welche infolge ihrer Tendenz zu Zystenbildung das miteinander verlebte Methylcholanthren umschlossen. Von den Ergebnissen dieser Untersuchungsreihe interessiert im Zusammenhang mit der vorliegenden Problemstellung vor allem, daß ohne carcinogene Substanz Wachstum in Zystenform mit deutlicher Differenzierung der Epidermiszellschichten und sogar Bildung von Anhangsorganen der Haut auftrat. Das Wachstum war langsam, der Zysteninhalt führte oft zu Druckatropieen, stellenweise zu Teilnekrosen. Die am längsten beobachteten Zysten erreichten ein Alter von 114 Tagen. Malignome konnten ohne Methylcholanthren nie beobachtet werden, mit diesem Stoff zusammen bildeten sich Papillome, primäre und sekundäre Carcinome, welche zwar nicht metastasierten, jedoch übertragbar waren.

Die Arbeiten von *Greene* [3] und *Smith* [4] wurden analog mit foetalen Mäusemägen durchgeführt. Dadurch, daß die Methylcholanthrenlösung in den Magen eingeschlossen wurde, oder daß bei Implantierung eines Teiles des Magens wiederum Epithelzystenbildung auftrat, war die Anforderung auf Einheitlichkeit des Gewebes sowie Abgrenzung vom Wirtsorganismus erfüllt. Auch hier traten nur Malignome auf, wenn carcinogene Substanz mitverwendet wurde.

III. Anatomie des ausgewachsenen und des foetalen Mäusemagens

Über Anatomie und Histologie des Magens bei der ausgewachsenen weißen Maus geben *Snell* [31] und *Bensley* [32] eingehend Auskunft. Es sollen hier nur die für die vorliegenden Untersuchungen wichtigen Angaben rekapituliert werden.

Der Magen teilt sich auf in einen links gelegenen drüsenlosen und einen rechts gelegenen drüsenhaltigen Teil. Die beiden Anteile sind durch eine Rippe getrennt, welche selbst noch zum drüsenlosen Teil gehört. Der drüsenhaltige Teil wiederum ist in Fundus- und Pylorusanteil aufgeteilt.

Histologisch findet sich im drüsenlosen Teil geschichtetes, verhornendes Pflasterepithel. Die trennende Rippe stellt eine örtliche Verdickung der Lamina propria dar. Der drüsenhaltige Teil weist teilweise einfache, teilweise verzweigte tubuläre Drüsen auf, welche die ganze Tiefe der Mucosa beanspruchen. Sie münden gruppenweise in die Foveolae gastricae. Die Lamina propria bildet das Gerüst der Foveolae und trennt die dicht beisammenliegenden Tubuli der Drüsen. Die Muscularis mucosae reicht im drüsenhaltigen Teil mit Ausläufern zwischen die einzelnen Drüsenschläuche, während sie in der Hauptschicht longitudinal angeordnete Faserbündel aufweist.

Der epitheliale Überzug des drüsenhaltigen Magenteils läßt folgende Zellarten erkennen: Der Oberflächenüberzug und die Auskleidung der Foveolae gastricae wird aus großen, einfachen, mucösen Zylinderzellen gebildet. Im unteren Drittel der Drüsenschläuche finden sich Hauptzellen, vorwiegend im oberen Drittel und im Halsteil mucöse Hals- oder Nebenzellen. Zwischen den Haupt- und den Nebenzellen sind die Wand- oder Belegzellen eingelagert. In den oberen Abschnitten der Tubuli lassen sich Heidenhain-Zellen in unterschiedlicher Zahl nachweisen. Sowohl die Drüsenschläuche des Pylorusanteils als auch der Bensleyschen Cardiadrüsen sind mit Nebenzellen ausgekleidet.

Die gesamte Submucosa zeigt den üblichen Aufbau aus lockerem Bindegewebe. Die Muscularis propria ist im drüsenlosen Teil schwach, im drüsenhaltigen Teil stark entwickelt. Sie weist drei

Schichten auf, zuinnerst eine irreguläre schräge, in der Mitte eine ringförmige mit besonders starker Ausbildung am Pylorus und eine äußere, dünne Längsschicht. Die Serosa zeigt unter dem Mesothel lockeres, mit Fettgewebe durchsetztes Bindegewebe.

Um genauere Anhaltspunkte über das zu implantierende Material zu gewinnen, haben wir den Magen eines 12 mm langen Mäusefoetus histologisch untersucht. Die Mucosa ist bereits in der ganzen Ausdehnung mehrreihig, es finden sich im Minimum 3 Zellagen. Die Zellen sind noch nicht differenziert, der später drüsenhaltige und der drüsenlose Teil lassen sich erst an der verschiedenen Dicke der Zellauskleidung unterscheiden. Stellenweise findet sich beginnende Lumenbildung in der Tiefe des drüsenhaltigen Anteils und auch eine beginnende Einsenkung der Oberfläche, sowie angedeutete Papillenbildung der Lamina propria. Die Kerne der Zellen sind uniform, relativ groß, ovalär. Das Karyoplasma ist mittelstark gefärbt, es finden sich 1—2 Nucleolen. Mitosen sind zahlreich und über die ganze Mucosa verteilt zu finden. Die Lamina propria und die Submucosa sind noch nicht deutlich voneinander getrennt. Sie setzen sich aus jungem Bindegewebe zusammen, welches noch vorwiegend aus Fibroblasten besteht. Die spätere Submucosa weist bereits vereinzelte Fibrocyten und reichliche Gefäßsprosse auf. Auch hier sind Mitosen zahlreich. Kollagene Fasern lassen sich noch nicht nachweisen. Die Muscularis propria ist ebenfalls noch wenig differenziert, sie besteht aus myoblastären Elementen, deren Kerne im Verhältnis zum Cytoplasma noch durchaus im Vordergrund stehen. Es läßt sich bereits eine beginnende Gruppierung der Kerne erkennen. Auch hier finden sich reichlich Mitosen. Der Serosaüberzug weist noch hohe, kubische Zellen auf. Er ist einreihig und sitzt der Muscularis propria direkt auf. Auch die Deckzellen zeigen vereinzelt Mitosen.

IV. Eigene Versuche

A. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse gewählt. Es stand kein reiner Stamm zur Verfügung. Einer frisch getöteten, trächtigen Maus wurden unter aseptischen Kautelen die Foeten entnommen.

Der Magen der Foeten wurde stumpf herausgelöst und in physiologischer Kochsalzlösung asserviert. Die Mägen wurden einzeln, möglichst bald nach der Entnahme, je einem ausgewachsenen männlichen Tier unter Verwendung einer stumpfen Kanüle durch einen kleinen Hautschnitt in das subcutane Gewebe der Bauchhaut implantiert.

Das Material zur histologischen Verarbeitung wurde möglichst frisch in Hellyscher Lösung fixiert, in Paraffin eingebettet und routinemäßig mit Haemalaun-Eosin, in mehreren Fällen auch nach van Gieson und vereinzelt nach Spezialmethoden gefärbt.

B. Versuchsergebnisse

In der vorliegenden Arbeit sind die Implantationsergebnisse bei total 27 Mäusen berücksichtigt. In einer ersten Serie wurde das Tier jeweils getötet und das Material entnommen, sobald sich ein längerer Stillstand oder ein Rückgang im Wachstum des Implantates zeigte. Da die Implantationsstelle subcutan lag, bildete sich eine kleine Anschwellung, deren Größe objektiv gemessen werden konnte. Es wurden 9 Tiere verwendet, von welchen eines 3 Tage nach der Implantation an einer Peritonitis einging, ein zweites zeigte makroskopisch nie Zeichen des Wachstums. Die übrigen 7 Tiere wurden nach 10, 11, 14, 20, 69, 130 und 145 Tagen getötet. Das Tier mit 14 Tagen Beobachtungszeit zeigte mikroskopisch einen negativen Befund. Die beiden Tiere mit Beobachtungszeiten über 100 Tage gingen spontan an Mäusetyphus ein, das Material konnte aber ausgewertet werden.

Die 18 Tiere einer zweiten Serie wurden gemäß einem Tötungsplan, welcher die Lücken im Ablauf von 60 Tagen ausfüllen sollte, getötet. 2 Tiere gingen innerhalb der ersten 4 Tage an Wundinfektion ein, 1 Tier zeigte makroskopisch nie Wachstum des Implantates, bei 5 Tieren konnte mikroskopisch kein Befund erhoben werden. Die Tötungszeiten betragen bei den verbliebenen 10 Tieren 8, 10, 14, 20, 25, 30, 33, 37, 39 und 60 Tage.

Die Länge der Foeten betrug bei den meisten Versuchen 16 bis 18 mm, was einer Tragdauer von 17 bis 19 Tagen (totale Tragzeit der weißen Maus 20 bis 21 Tage) entspricht. Einmal wurden Foeten

von ca. 12 mm Länge verwendet, was einer Tragzeit von ca. 15 Tagen entspricht. 3 dieser Tiere gelangten zur Untersuchung.

C. Histologische Befunde

Die histologischen Befunde der 16 untersuchten Tiere sind in der Tabelle Seite 11 zusammengefaßt. Die Zusammenstellung erfolgte primär nach dem Zeitpunkt der Untersuchung. Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, lassen sich 4 verschiedene Formationen erkennen:

1. Abszeßbildung,
2. Pflasterepithelzysten,
3. Voll ausgebildeter Magen,
4. Fremdkörpergranulome.

Die nachfolgende histologische Beschreibung hält sich an diese Gruppierung.

1. Abszeßbildung. In diese Gruppe gehören die Befunde bei 5 Tieren, welche nach 8 (Z 21/1), 10 (Z 1/1), 20 (Z 1/2), 25 (Z 21/5) und 37 (Z 16/3) Tagen getötet und untersucht wurden.

In allen diesen Präparaten steht eine Abszeßbildung in der Subcutis im Vordergrund, deren histologisches Bild entsprechend ihrem Alter einen mehr oder weniger akut entzündlichen Charakter aufweist. Im Zentrum findet sich immer Zelldetritus mit teilweise zerfallenden Leukocyten. Eine Abszeßmembran ist je nach der Dauer des Versuches mehr oder weniger deutlich erkennbar. Bei den Tieren Z 21/1 und 21/5 lassen sich keinerlei Magenbestandteile nachweisen, bei Z 1/1 und 1/2 finden sich kleine Reste von Pflasterepithel, welches nicht direkt der Abszeßmembran, sondern einem längeren Stück Submucosa und Muscularis propria aufsitzt. Drüsenepithel ist nirgends vorhanden. Im Fall Z 16/3 sind Hornlamellen inmitten eines Granuloms, welches auch Fremdkörperriesenzellen aufweist, vorhanden. Fremdkörperriesenzellen ohne Hornlamellen lassen sich auch bei Tier 21/5 nachweisen. Ausgedehnte Bakterienrasen finden sich bei Tier Z 1/2. Die entzündliche Infiltration geht kontinuierlich vom wirteigenen auf das implantierte Gewebe über. Im Präparat Z 16/3 findet sich als Besonderheit ein Stück zystisch erweitertes Duodenum.

2. Pflasterepithelzysten. Diese Gruppe setzt sich aus den Befunden bei 6 Tieren zusammen. Diese wurden nach 10 (Z 21/2), 14 (Z 21/3), 20 (Z 21/4), 30 (Z 16/1), 33 (Z 16/2) und 130 (Z 1/3) Tagen getötet und untersucht. Die beiden letzten Befunde sind in den Abb. 1 und 2 reproduziert.

Das hervorstechende Merkmal dieser Bildungen ist eine Zyste, deren Innenauskleidung aus Pflasterepithel besteht. Der Inhalt der Zyste besteht bei Z 21/2, dem Fall mit der kürzesten Laufzeit, aus geronnener Flüssigkeit, während alle andern Zysten mit zwiebel-schalenartig geschichteten Hornmassen in unterschiedlicher Menge angefüllt sind. Diese Hornmassen sind besonders bei zunehmender Laufzeit mit scholligen Zellzerfallsmassen durchsetzt, welche oft polynucleär infiltriert sind. Das Pflasterepithel sitzt immer einer mehr oder weniger deutlich erkennbaren Submucosa und Muscularis propria auf, welche durch reaktives Bindegewebe ohne scharfe Grenze mit der Subcutis des Wirtes verbunden sind. Hier findet sich auch eine unterschiedlich starke, vorwiegend rundzellige Infiltration.

Die Auskleidung mit Pflasterepithel ist teilweise durchgehend (Z 21/3 und 16/2). Diejenigen Zysten, welche keine kontinuierliche Auskleidung mit Pflasterepithel zeigen, lassen sich in 2 Gruppen aufteilen. Z 21/4 zeigt an Stelle des Epithels auf kurze Strecken schollige Zellzerfallsmassen, welche mit Leukocyten durchsetzt sind. Da jedoch die ins Innere der Zyste abgeschiedenen Hornmassen kontinuierlich den ganzen Hohlraum ausfüllen, darf angenommen werden, daß diese Zerfallsmassen vom Pflasterepithel her stammen. Das ganze verbleibende Pflasterepithel ist stark abgeflacht. Die übrigen 3 Fälle (Z 21/2, 16/1 und 1/3) weisen Lückenbildungen auf, welche nicht nur das Epithel, sondern auch die Submucosa und Muscularis propria betreffen. Die beiden Fälle mit längerer Laufzeit (Z 16/1 und 1/3) zeigen im Gebiet dieser Lücken Granulombildung in der Umgebung der eigentlichen Zyste. Diese Granulome enthalten Hornlamellen und schollige Zellzerfallsmassen sowie reichlich Fremdkörperriesenzellen. Die Breite des Pflasterepithels ist geringer bei den Zysten mit durchgehender Epithelauskleidung.

In einem Fall (Z 21/2) findet sich ganz wenig nicht ausdifferenziertes Drüsenepithel. In 2 Fällen (Z 21/3 und 16/1) blieb ein Stück Duodenum erhalten.

3. Voll ausgebildeter Magen. Das Implantationsmaterial dieser Gruppe, welche 3 Tiere umfaßt, die nach 11 (Z 3/2), 69 (Z 2/4) und 145 (Z 2/3) Tagen untersucht wurden, stammt von Foeten von nur 12 mm Länge. Während die übrigen Foeten bereits voll ausdifferenzierte Mägen aufwiesen (auch bei frühem Untersuchungsdatum findet sich immer wieder Pflasterepithel), entsprechen diese Mägen histologisch demjenigen, welcher auf Seite 7 beschrieben wurde.

Tabelle. Zusammenstellung der Versuchsergebnisse

Kennzeichen	Versuchsdauer in Tagen	Formation				Vorhandene Gewebe			Fremdkörpergranulome	Granulationsgewebe		Verbindung zwischen Zyste und Umgebung	
		Abszeßbildung	Pflasterepithelzysten	Voll ausgeb. Magen	Fremdkörpergranulome	Pflasterepithel	Drüsenepithel	Submucosa u. Muscularis		Teil der Zystenwand	Hauptbefund	positiv	negativ
Z 21/1	8	+									+	+	
Z 1/1	10	+				+		+			+	+	
Z 21/2	10		+			+	+	+		+		+	
Z 3/2	11			+		+	+	+				+	
Z 21/3	14		+			+		+					+
Z 1/2	20	+				+		+			+	+	
Z 21/4	20		+			+		+		+			+
Z 21/5	25	+							+		+		+
Z 16/1	30		+			+		+	+	+		+	
Z 16/2	33		+			+		+					+
Z 16/3	37	+							+		+	+	
Z 16/4	39				+				+		+		+
Z 12	60				+				+		+		+
Z 2/4	69			+		+	+	+	+	+		+	
Z 1/3	130		+			+		+	+	+		+	
Z 2/3	145			+		+	+	+				+	
Total		5	6	3	2	11	4	11	7	5	7	10	6

Alle 3 Tiere zeigen histologisch völlig erhaltene Implantate. Das am 11. Tag getötete Tier weist eine balgartige Bildung auf, welche durchaus dem oben erwähnten histologischen Befund entspricht, die beiden andern Tiere voll ausdifferenzierte Mägen, welche sowohl qualitativ als auch was die Größe anbelangt, durchaus den Mägen ausgewachsener Tiere entsprechen. Beim Tier Z 2 4 ist eine Verbindung zur Subcutis des Wirtes vorhanden, in deren Umgebung sich reichlich Fremdkörpergranulome mit eingeschlossenen Hornmassen befinden. Beim Tier Z 2 3 bildete sich nach ca. 30 Tagen eine Fistel durch die Haut, durch welche dauernd Sekret abfloß. Beim Tier 2 4 (vgl. Abb. 3) lassen sich histologisch alle Arten von Magenepithel nachweisen, auch Submucosa und Muscularis, wo Epithel vorhanden ist; diese sind jedoch vom Wirtsgewebe nicht scharf abgrenzbar. Das Tier 2 3 starb spontan an Mäusetyphus und das Material konnte erst 2 Tage post mortem entnommen werden. Deshalb ist die histologische Beurteilung des Drüsenanteils durch Autolyse erschwert. Allerdings sind die Leisten der Lamina propria noch deutlich erhalten, woraus auf die Ausdehnung des Drüsenepithels geschlossen werden kann. Beide Mägen der länger laufenden Versuche enthalten reichlich Hornmassen.

4. Fremdkörpergranulome. Bei den 2 verbleibenden Tieren, welche am 39. (Z 16/4) und am 60. Tag (Z 12) getötet wurden, fanden sich histologisch keinerlei Bestandteile des Magens. Beide weisen ein typisches, rundliches Fremdkörpergranulom auf, welches Hornlamellen umschließt. Z 12 ist in Abb. 4 dargestellt.

V. Diskussion

Um die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen besser beurteilen zu können, wurde die Tabelle Seite 11 erstellt, welche primär nach der Versuchsdauer in Tagen gegliedert ist.

Wenn man das Vorkommen der verschiedenen Formationen mit dem zeitlichen Verlauf vergleicht, findet man Abszeßbildung vor allem im Bereich des ersten Drittels. Pflasterepithelzysten und vollständige Mägen sind jederzeit vorhanden, während reine Fremdkörpergranulome nur im zweiten Drittel der Versuchszeit gefunden

werden. Fremdkörpergranulome als Nebenbefund treten erst vom 25. Versuchstag an auf, werden dann aber fast regelmäßig nachgewiesen.

Bei der Betrachtung der Kolonnen über die vorhandenen Gewebe sind vor allem folgende Ergebnisse in die Augen springend:

1. Immer wenn Magenepithel vorhanden ist, läßt sich auch Mucosa und Muscularis nachweisen.

2. Das Pflasterepithel kommt ungleich häufiger als das Drüsenepithel vor, wenn immer letzteres gefunden wird, ist auch Pflasterepithel vorhanden.

Anhand dieser Ergebnisse lassen sich bereits folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Magenepithelien sind offenbar für ihren Fortbestand und für die Ernährung auf die Lamina propria angewiesen, welche ihrerseits von der Submucosa von Gefäßen versorgt wird. Das umgebende Bindegewebe des Wirtsorganismus kann offensichtlich allein die nötige Ernährung innert nützlicher Frist nicht übernehmen.

2. Das Drüsenepithel scheint Schädigungen jeglicher Art gegenüber viel weniger resistent zu sein als das Pflasterepithel. Hierzu muß allerdings bemerkt werden, daß sich mit einer Ausnahme (Z 12/2) Drüsenepithel nur bei denjenigen Tieren fand, welchen Material von sehr jungen Foeten mit undifferenzierten Magenepithelien implantiert wurde. Dies läßt den Schluß zu, daß sich die Resistenzverminderung des Drüsenepithels im Vergleich zum Pflasterepithel erst mit der vollständigen Ausdifferenzierung einstellt.

Damit es zur Haftung der Implantate und damit zur Bildung eines ausgewachsenen Magens oder einer Pflasterepithelzyste kommt, müssen nach den vorliegenden Befunden in der Frühphase gewisse, nachstehend aufgeführte Bedingungen erfüllt sein. In einer späteren Phase, ca. vom 30. Tage an, treten andere Bedingungen in den Vordergrund. Diese Bedingungen haben strengste Gültigkeit, wenn es zum Fortbestand des Drüsenepithels kommen soll, sie haben einen etwas geringeren Einfluß auf den Fortbestand der übrigen Gewebe. Diese Bedingungen lassen sich folgendermaßen formulieren:

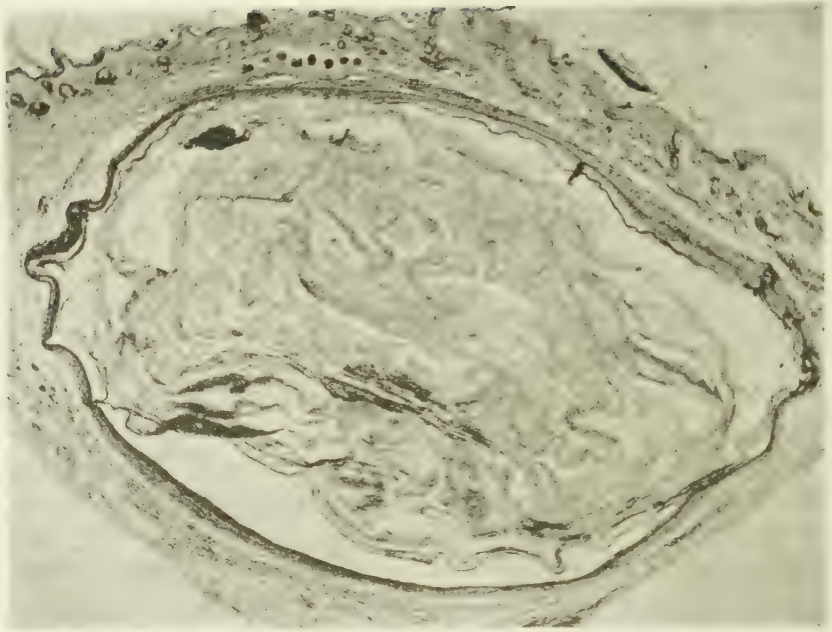


Abb. 1. Z 16/2. Färb. H.-E. Vergr. 36 f.

Geschlossene Pflasterepithelzyste 33 Tage nach der Implantation. Erfüllt von teilweise nekrotischen Hornmassen, welche das Pflasterepithel stark abgeflacht haben, da keine „Drainage“ in die Umgebung. Das Epithel sitzt der fibrosierten Submucosa und Muscularis propria auf.

1. Wenig differenziertes Material scheint die Frühphase am besten zu überstehen. Versuche mit jungen Foeten versprechen also eher Mägen mit allen Geweben zu erzielen.

2. In der Frühphase muß die Ernährung des Implantates, und zwar nach dem vorstehend gesagten, vor allem der Muscularis und der Submucosa, möglichst rasch einsetzen. Kommt die Gefäßneubildung im Gewebe des Wirtsorganismus nicht rechtzeitig in Gang, tritt Frühnekrose des Implantates mit nachfolgender Abszeßbildung ein. Die Erfolgsaussichten sind besonders schlecht, wenn durch eine Infektion der Implantationsstelle sowohl die Gefäßneubildung gehemmt, als auch das implantierte Gewebe frühzeitig zerstört wird.

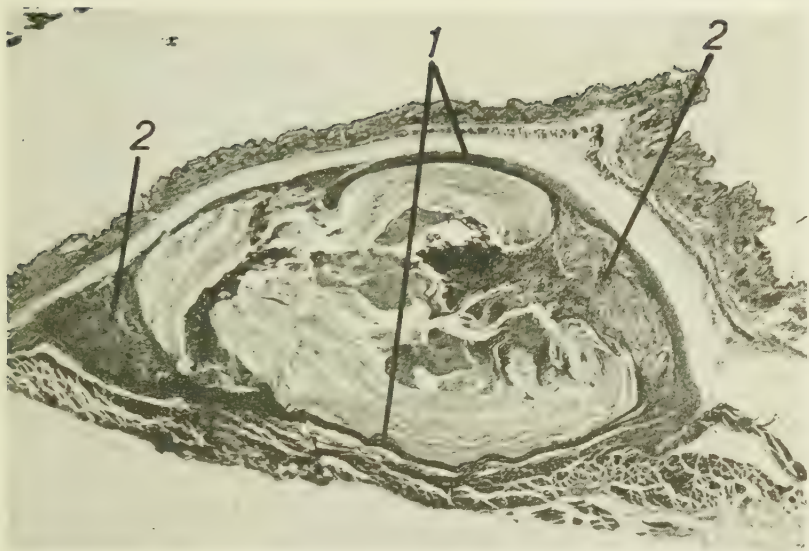


Abb. 2. Z 1/3. Färb. H.-E. Vergr. 23 f.

Pflasterepithelzyste nach 130 Tagen Versuchsdauer. Das Pflasterepithel (1) ist nur an den beiden Längsseiten erhalten. Der ganze Hohlraum ist mit teilweise zerfallenden Hornmassen angefüllt. An beiden Schmalseiten Fremdkörpergranulome (2), welche die anfallenden Hornmassen verarbeiten.

3. In einer späteren Phase, wenn bereits Haftung eingetreten ist, wird das Implantat durch die Produktion von Hornlamellen gefährdet. Das Pflasterepithel scheidet dauernd verhornte Zellen in das Lumen des Magens oder der Zyste ab; diese werden teilweise nekrotisch und geben damit Anlaß zur Bildung von toxischen Zellzerfallsprodukten. Falls die Zystenwand keine Öffnung aufweist, welche die „Drainage“ dieser Massen durch die Haut nach außen oder in das subcutane Bindegewebe des Wirtes, wo ihr Abbau stattfinden kann, erlaubt, kommt es zu Druckatrophie des Epithels. Dieser Vorgang wird durch die Zellzerfallsprodukte noch beschleunigt, wie dies auch beim Atherom beobachtet werden kann. Aus den beiden letzten Kolonnen der Tabelle geht hervor, daß alle Mägen oder Epithelzysten, welche eine Versuchsdauer von mehr als 33 Tagen aufweisen, eine solche „Drainage“-Möglichkeit besitzen.

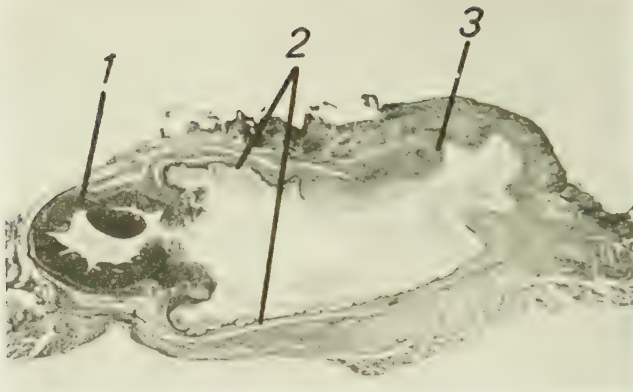


Abb. 3. Z 2 4. Färb. H.-E. Vergr. 10 f.

Vollständiger Magen nach 69 Tagen Versuchsdauer. (1) Drüsenhaltiger Teil, daran anschließend der drüsenlose Teil (2). Das Pflasterepithel ist bei (3) durch Fremdkörpergranulationsgewebe ersetzt.

Aus dem soeben gesagten ergeben sich für die Entstehung der verschiedenen Formationen folgende Entstehungsmodi:

Abszeßbildung tritt bei totaler oder subtotaler Frühnekrose des Implantates, mit oder ohne begleitende Infektion der Implantationsstelle auf.

Pflasterepithelzysten finden sich, wenn die oben erwähnten Bedingungen für die Haftung nicht ausnehmend gut sind, jedoch keine groben Abweichungen davon vorliegen.

Zur Ausbildung eines vollständigen Magens muß junges Implantationsmaterial verwendet werden, welches an der Implantationsstelle beste Haftungsbedingungen vorfinden soll.

Keine Fremdkörpergranulome entstehen im Gefolge der Druckatrophie der Epithelauskleidung, wenn keine „Drainage“-Möglichkeit für die teilweise nekrotischen Hornlamellen vorhanden ist.

Damit ist auch die Frage nach dem Problem der Frührückbildung, der Spätrückbildung und der Persistenz des Implantates zu beantworten: Die Frührückbildung entspricht dem Abszeß, die Spätrückbildung dem reinen Fremdkörpergranulom, während bei

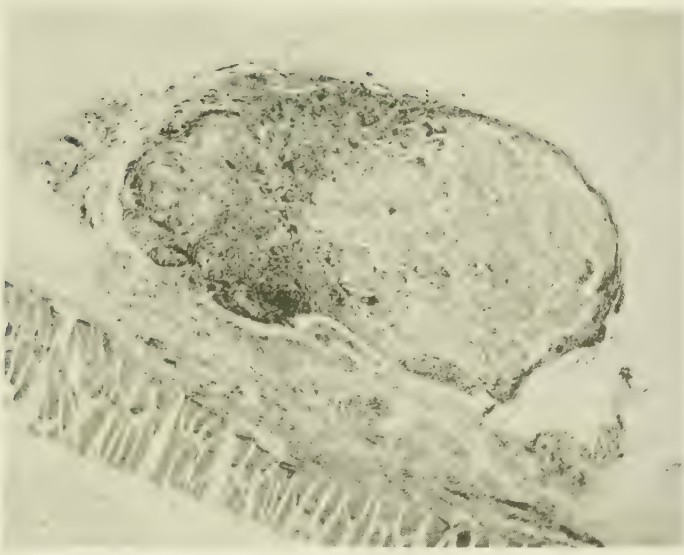


Abb. 4. Z 12. Färb. H.-E. Vergr. 40 f.

Fremdkörpergranulom 40 Tage nach der Implantation. Keine Magenbestandteile, nur noch Reste von Hornlamellen.

der Persistenz des Implantates entweder eine „drainierte“ Pflaster-epithelzyste oder ein „drainierter“ voll ausgebildeter Magen vorliegt.

Eine Frage läßt sich allerdings an Hand des gewonnenen Materials nicht abklären: Es findet zwar ein Wachstum des implantierten Materials und eine Ausdifferenzierung desselben bis zu den, der ausgewachsenen Maus entsprechenden Maßen und Differenzierungsgraden statt. Es konnte aber nie ein überschießendes Wachstum in quantitativer Hinsicht beobachtet werden. Die Art und Weise, in welcher das Wachstum dieses foetalen Materials, welches in bezug auf Ernährung und hormonale Einflüsse einem ausgewachsenen Organismus unterstellt wird, gesteuert wird, läßt sich wohl vorderhand noch nicht abklären. Es stellen sich zwei Hypothesen in den Vordergrund: Entweder ist dem weiteren Wachstum durch die räumliche Einengung eine Grenze gesetzt, oder dann nimmt der Wachstumsimpuls bei zunehmender Ausdifferenzierung der Gewebe soweit ab, daß es nur noch zum Ersatz der fortlaufend ausfallenden Zellen kommt.

VI. Zusammenfassung

Bei homologer Implantation foetaler Mäusemägen in das subcutane Bindegewebe ausgewachsener Tiere können sich Abszesse mit Frührückbildung, Fremdkörpergranulome mit Spät rückbildung, oder, bei günstigen Verhältnissen, Pflasterepithelzysten oder voll ausgebildete Mägen mit Persistenz des Implantates bilden. Die Ursachen für die verschiedenen Resultate werden dargelegt, wobei auf den Einfluß des Alters der Foeten und der Haftbedingungen in der Früh- und Spätphase nach der Implantation hingewiesen wird. Besonders wichtig für ein längeres Persistieren ist die Möglichkeit, die fortlaufend produzierten Hornmassen außerhalb der Zyste abzubauen.

VII. Literaturverzeichnis

1. *Rous, P. and Smith, W. E.* The neoplastic potentialities of mouse embryo tissues I. J. exp. med. **81**, 597, 1945.
2. *Rous, P. and Smith, W. E.* The neoplastic potentialities of mouse embryo tissues II. J. exp. med. **81**, 621, 1945.
3. *Greene, H. S. N.* Production of carcinome and sarcoma in transplanted embryonic tissues. Science **101**, 644, 1945.
4. *Smith, W. E.* The neoplastic potentialities of mouse embryo tissues III. The tumors elicited from gastric epithelium. J. exp. med. **85**, 459, 1947.
5. *Zahn, F. W.* Über das Schicksal der in den Organismus implantierten Gewebe. Virchow-Archiv **95**, 369, 1884.
6. *Leopold, G.* Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie der Geschwülste. Virchow-Archiv **85**, 283, 1881.
7. *Bogoljuboff, W. und Owtschinnikow, P.* Zur Frage über Implantation embryonaler Gewebe. Virchow-Archiv **192**, 474, 1908.
8. *Wilms.* Wachstum embryonaler Implantation und Geschwulstbildung. Zentralbl. allg. Path. u. path. Anat. **15**, 987, 1904.
9. *v. Tierenhausen, M.* Zur Frage über die Implantation von Embryonalgewebe. Virchow-Archiv **195**, 154, 1909.
10. *Traina, R.* Über Transplantation von Embryonalgeweben ins Ovarium und die Bildung von Ovarialeysten. Zentralbl. allg. Path. u. path. Anat. **13**, 49, 1902.
11. *Del Conte, G.* Einpflanzung von embryonalem Gewebe ins Gehirn. Zieglers Beitr. **42**, 193, 1907.

12. *Birch-Hirschfeld, A. und Garten, S.* Über das Verhalten implantierter embryonaler Zellen im erwachsenen Tierkörper. *Zieglers Beitr.* **26**, 132, 1899.
13. *Askanazy, H.* Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und im Vergleich zum experimentellen Teratoid. *Verh. d. deutschen path. Ges.* **XI. Tg.** 39, 1907.
14. *Askanazy, H.* Die Resultate der experimentellen Forschung über teratoides Geschwülste. *Wien. med. W'schr.* **1909**, Nr. 43/44.
15. *Askanazy, H.* Neuere Befunde bei experimentellen Teratoiden. *Zentralblatt allg. Path. u. path. Anat.* **23**, 8, 1912.
16. *Askanazy, H.* Einige Grundprobleme der Geschwulstlehre. *Zentralbl. allg. Path. u. path. Anat.* **29**, 49, 1918.
17. *Askanazy, H.* Über den Einfluß des Arsens auf verpflanztes embryonales Gewebe. *Verh. d. deutschen path. Ges.* **XXI. Tg.** 182, 1926.
18. *Petrow, N.* Ein experimentell erzeugtes Hodenteratom. *Zentralbl. allg. Path. u. path. Anat.* **17**, 353, 1906.
19. *Petrow, N.* Experimentelle Embryonalimpfungen. Ein Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten. *Zieglers Beitr.* **43**, 1, 1908.
20. *Petrow, N. et Krotkina, N.* Greffes embryonnaires et tumeurs malignes. *Bull. du cancer* **17**, 566, 1928.
21. *Petrow, N. et Krotkina, N.* Nouveaux cas de tumeurs malignes créés par des greffes embryonnaires. *Bull. du cancer* **18**, 688, 1929.
22. *Petrow, N. und Krotkina, N.* Der heutige Stand unserer Ergebnisse der experimentellen Geschwulsterzeugung mittels Embryonalimpfungen (III. Mitteilung). *Zeitschr. f. Krebsforschung* **34**, 123, 1931.
23. *Stubiszewski, L.* Wachstum transplanterter embryonaler Gewebe und Geschwulstgenese. *Zeitschr. f. Krebsforschung* **26**, 308, 1928.
24. *Wereschinski, A.* Ein durch Embryonalgewebe erzeugtes Sarkom. *Virchow-Archiv* **250**, 549, 1924.
25. *v. Meyenburg, H.* Metastasierendes Sarkom beim Kaninchen nach Einheilung eines Foetus. *Virchow-Archiv* **254**, 563, 1925.
26. *Bisceglie, V.* Über die Implantation der mit Tumorfiltrat behandelten Embryonalgewebe und die Genese der Neoplasmen. *Zeitschr. f. Krebsforschung* **23**, 463, 1926.
27. *Goldzieher, M. und Makai, E.* Regeneration, Transplantation, Parabiose. *Erg. allg. Path. u. path. Anat.* **162**, 344, 1912.
28. *Tendeloo, N. Ph.* *Allg. Pathologie.* 2. Aufl., Berlin, Jul. Springer, 1925.
29. *Aschoff, L.* *Pathologische Anatomie.* 7. Aufl., Jena, Gustav Fischer, 1927.
30. *Kasner, H. T.* *Human Pathology.* Philadelphia, Lippincott Comp. 1943.
31. *Snell, G. D.* *Biology of Laboratory Mouse.* Philadelphia, Blakiston Comp. 1941.
32. *Bensley in Coudry, E. V.* *Special Cytology.* New York, Paul B. Hoeber inc. 1928.

Verdankungen

Herrn Prof. H. von Meyenburg, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Zürich, spreche ich meinen besten Dank dafür aus, die vorliegende Arbeit an seinem Institut durchführen zu dürfen. Herrn Prof. H. U. Zollinger verdanke ich die Überlassung des Themas und seine wertvollen Ratschläge.

Curriculum vitae

Am 10. Januar 1922 wurde ich in Winterthur geboren. Die Primarschule besuchte ich in Zürich und trat darauf im Frühjahr 1934 ins Kantonale Gymnasium Zürich ein, welches ich im Herbst 1940 mit dem Eidg. Maturitätsausweis verließ. Meine gesamten medizinischen Studien absolvierte ich an der Universität Zürich und bestand im Oktober 1941 das erste, im März 1943 das zweite Propädeuticum und im Frühjahr 1947 das Eidg. Staatsexamen. Meine weitere Ausbildung begann ich am Pathologischen Institut der Universität Zürich, wo ich 13 Monate als Assistent arbeitete. Nachher siedelte ich ans Schwesternhaus vom Roten Kreuz in Zürich über, wo ich vorerst eine allgemein-medizinische, später die Spezialausbildung zum Anästhesisten genoß. Letztere vervollständigte ich an der Postgraduate Medical School of London.

